Aus dem Hygienischen Institut der Universität Marburg
Direktor: Professor Dr. W. Pfannenstiel

Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß von kohlensäurefreiem Biskirchener Karlssprudel auf den Blutzucker und die Blutbakterizidie.

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde in der Zahnheilkunde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg

vorgelegt von

Gerhard Weider
aus Grebendorf/Eschwege

Marburg a. d. Lahn 1938
Universitäts-Buchdruckerei Joh. Aug. Koch (Dr. C. Hitzeroth)

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Marburg
am 8. April 1938

Referent: Prof. Dr. Pfannenstiel

Gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Einleitung.

Seit längerer Zeit sind in der Staatlichen Forschungsabteilung für Kurortwissenschaft und medizinische Klimatologie beim Hygienischen Institut der Universität Marburg die Wirkungen verschiedener Mineralwässer auf den Blutchemismus tierexperimentell geprüft worden. Es wurden „Staatlich Fachingen", das jugoslawische Radeiner Wasser, der Hersfelder Lullus- und Linggbrunnen, der Biskirchener Karlssprudel, der Salzschlirfer Bonifaziusbrunnen, neuerdings auch „Staatlich Niederselters", in den Kreis der Untersuchungen einbezogen.

Als Versuchstiere dienten Kaninchen, denen die Mineralwässer täglich mittels Schlundsonde in Dosen von 30—50 ccm einverleibt wurden. Um gleichmäßige Ergebnisse erzielen zu können, erhielten die unter denselben Lebensbedingungen gehaltenen Tiere eine sorgfältige Pflege. Sie wurden durch Verabreichung jeweils besonders zubereiteten bezw. ausgewählten Futters auf die Versuche vorbereitet. Die Sondierung erfolgte möglichst immer zur gleichen Tagesstunde, entweder morgens vor der Fütterung, oder einige Stunden danach.

Als Grundversuch diente die Prüfung der bakteriziden Kraft des Blutes; daneben wurde die Wirkung verschiedener Mineralwässer auf den Blutzucker, die Blutharnsäure und den Calcium- und Phosphorspiegel im Blut untersucht.

Die vorliegende Arbeit hat die Aufgabe, festzustellen, ob und inwieweit der therapeutsche Einfluß des Biskirchener Karlssprudels auf Blutbakterizidie und Blutzucker durch Austreiben der Kohlensäure (mittels Erhitzen) Veränderungen erfährt. Nachdem Griese bereits den natürlichen kohlensäurehaltigen Karlssprudel in gleicher Weise untersucht hatte, galt es, dessen Ergebnisse mit den von mir erzielten in Vergleich zu setzen. Anhaltspunkte, daß die Blutbakterizidie durch

den CO_2-Gehalt eines Mineralwassers beeinflußt wird, haben sich aus der Arbeit von Stern ergeben, der die Hersfelder Heilwässer, den Lullus- und den Linggbrunnen, in ihrem natürlichen Zustand und nach Zusatz von künstlicher Kohlensäure untersuchte. Dieser fand, daß die Blutbakterizidie durch Lullus- sowie durch Linggbrunnen-Einverleibung erst dann eine deutliche Steigerung erfuhr, wenn diese Heilwässer mit künstlicher Kohlensäure versetzt wurden. In der von Habel durchgeführten Prüfung des frischen und abgelagerten Heilwassers „Staatlich Fachingen" ergab sich dagegen eine wesentlich bessere bakterizidiesteigernde Wirkung bei Verabreichung des ½ Jahr abgelagerten Wassers. Diese Erscheinung dürfte also nicht durch CO_2-Verluste, sondern durch anderweitige im Anschluß an die Flaschenabfüllung eintretenden Veränderungen in der mineralischen Zusammensetzung verursacht sein.

Sehr deutliche Unterschiede waren in der den Blutzucker beeinflußenden Wirkung CO_2-haltiger und -freier Mineralwässer zu erkennen. Wie Buhlau in seinen Untersuchungen des Hersfelder Lullusbrunnens nachweisen konnte, hatte der mit künstlicher Kohlensäure versetzte Lullusbrunnen keinen Einfluß auf den Blutzuckerspiegel, während nach Stern durch den natürlichen kohlensäurefreien Lullus- und Linggbrunnen eine deutliche Senkung des Blutzuckers zu erzielen war. Erdmann fand ähnliche Ergebnisse mit Fachinger Mineralwasser. Er trieb vor der Verfütterung die Kohlensäure durch Erhitzen aus. Dabei konnte er den Beweis erbringen, daß das kohlensäurefreie Fachinger den Blutzucker stärker senkt, als das kohlensäurehaltige. Es war daher zu erwarten, daß sich auch beim Biskirchener Karlssprudel, dessen Zusammensetzung Staatlich Fachingen ähnelt, gleichwertige Verhältnisse ergeben würden, welche für die therapeutische Anwendungsweise dieses Heilwassers von Bedeutung sein könnten.

Chemische Analyse des Biskirchener Karlssprudels.
(Staatlich-Chemisches Untersuchungsamt Gießen, 1928).

Natriumhydrokarbonat	0,4698	in	1 L.
Lithiumhydrokarbonat	0,0053	„	„
Kaliumchlorid	0,1311	„	„
Natriumchlorid	2,304	„	„
Natriumjodid	0,0001	„	„
Natriumbromid	0,0006	„	„
Calciumhydrokarbonat	1,7030	„	„
Calciumsulfat	0,0490	„	„
Calciumhydrophosphat	0,0006	„	„
Strontiumhydrokarbonat	0,0085	„	„
Magnesiumhydrokarbonat	0,7887	„	„
Ferrohydrokarbonat	0,0222	„	„
Manganohydrokarbonat	0,0084	„	„
Aluminiumhydrokarbonat	0,0006	„	„
Kieselsäure	0,0070	„	„
Freie Kohlensäure	2,464	„	„
Summe	7,9633	in	1 L.

Zur Bestimmung der keimfeindlichen Kraft des Blutes diente wiederum das von Wright angegebene Verfahren, das eine Untersuchung des Gesamtblutes zuläßt und deshalb — im Gegensatz zu den früheren Methoden, die lediglich die Serumeigenschaften ermittelten — den physiologischen Verhältnissen am nächsten kommt. Diese Methode gewährleistet eine exakte Messung der bakteriziden Kraft des Blutes und ermöglicht Vergleichsversuche, da nicht die absolute Ziffer, sondern das Verhältnis der im Blute aufgegangenen Kolonien der als Testbakterien dienenden Staphylococcen zu der auf Agarkontrollplatten ermittelten Kolonienzahl bestimmt wird.

Die Prüfung des Blutzuckerspiegels habe ich, ebenso wie Griese, nach der Methode von Hagedorn und Jensen vorgenommen.

Beeiflussung der Blutbakterizidie.

Die Versuche begannen, nachdem die Kaninchen etwa drei Wochen lang ein Futter erhalten hatten, dessen Vitamingehalt durch einstündiges Erhitzen im Autoklaven auf 120° erheblich vermindert worden war. Durch ein derartiges Futter geraten die Tiere erfahrungsgemäß in einen erholungsbedürftigen Zustand mit stark herabgesetzter Blutbakterizidie. Als Unterlage diente den Tieren Torf.

In der ersten Versuchsreihe der Bakterizidieprüfung entnahm ich den Tieren das zu prüfende Blut (2 ccm) mittels Herzpunktion, mischte es nach der Defibrinierung mit hochvirulenten Staphylococcen (Staph. haemol. aureus, Wrightscher Originalstamm) und füllte es der Vorschrift entsprechend in kapillare Kammern. Das Verhältnis der in den Kammern und in den Kontrollplatten aufgehenden Kolonien ergibt dann den „bakteriziden Index". Eine genaue Beschreibung des recht umständlichen Verfahrens findet sich bei H o l s e n. Es erübrigt sich daher, die Beschreibung hier zu wiederholen.

Die natürliche im Biskirchener Karlssprudel enthaltene Kohlensäure wurde durch ½stündiges Erhitzen auf 50° ausgetrieben. Auf Zimmertemperatur abgekühlt, verabreichte ich das Wasser dann 12 Kaninchen mittels Schlundsonde. Die Tiere erhielten am ersten Tage 30, am zweiten 40, vom dritten Tage ab 50 ccm des Heilwassers einverleibt. Sechs weitere Kaninchen bekamen zur Kontrolle in gleicher Dosierung gewöhnliches Leitungswasser. Während der Dauer des im ganzen 19 Tage umfassenden Versuchs erhielten die Tiere das erwähnte Mangelfutter weiter. Am 20. Tage fand nochmals eine Blutentnahme und Bakterizidieprüfung statt.

Bewertung der Ergebnisse.

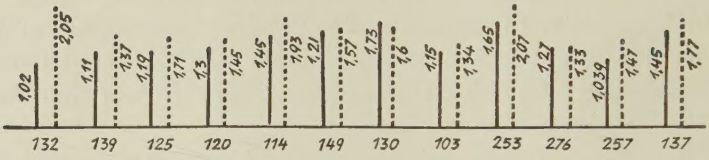
Alle Versuchstiere hatten durch die Mangelfütterung körperlich sehr gelitten. Der bakterizide Index war ganz beträchtlich gesunken. Nach der 19tägigen Einverleibung des

Biskirchener Karlssprudels zeigte sich bei den mit diesem Heilwasser behandelten Tieren eine Besserung ihres Befindens. Im Gegensatz zu den Leitungswassertieren wiesen 11 der Kaninchen, die Karlssprudel erhalten hatten eine Steigerung der Bakterizidie auf. Die Kontrolltiere dagegen hatten weiterhin an Gewicht verloren, und ihre Bakterizidie war meist noch gesunken.

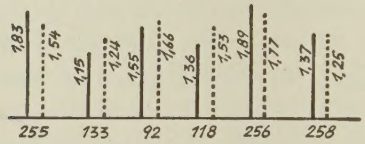
Die Ergebnisse lassen also den Schluß zu, daß die Zufuhr von bloßem Leitungswasser nicht zu einer Bakterizidiesteigerung beiträgt, sondern, daß vielmehr die Anwesenheit von Mineralsalzionen im Sprudel den Hauptbeitrag für die Erhöhung der keimfeindlichen Kraft des Blutes, nämlich eine Aktivierung der Abwehrkräfte, liefert. Wenn man andererseits den Mittelwert der Differenzen in der Höhe des bakteriziden Index vor und nach der Karlssprudel- bezw. Leitungswasserzufuhr (+ 0,46) mit dem gleichen von Griese erzielten Mittelwert (+ 0,42) vergleicht, so zeigt sich kein wesentlicher Unterschied. Die Austreibung der Kohlensäure beeinträchtigt die steigernde Wirkung des Biskirchener Karlssprudels auf die keimfeindliche Kraft des Blutes jedenfalls nicht.

Bakterizider Index.

Karlssprudeltiere.



Leitungswassertiere.



——— Linie = vor
..... Linie = nach der Trinkkur.

Karlssprudeltiere.

Tier Nr.	Bakterizider Index vor	**nach**
132	1,02	**2,05**
139	1,11	**1,37**
125	1,19	**1,48**
120	1,30	**1,45**
114	1,45	**1,93**
149	1,21	**1,57**
130	1,73	**1,60**
103	1,15	**1,34**
253	1,65	**2,07**
276	1,27	**1,33**
257	1,039	**1,47**
137	1,45	**1,77**

Leitungswassertiere.

Tier Nr.	Bakterizider Index vor	**nach**
255	1,83	**1,57**
133	1,15	**1,24**
92	1,55	**1,66**
118	1,36	**1,59**
256	1,89	**1,77**
258	1,37	**1,25**

II. Beeinflussung des Blutzuckers.

Die zu dieser Versuchsreihe bestimmten 16 Kaninchen erhielten zunächst drei Tage lang ein Übergangsfutter, bestehend einerseits aus rohen Rüben, andrerseits aus gekochten Kartoffeln. Daraufhin wurden sie ausschließlich mit gekochten Kartoffeln gefüttert. Als Unterlage diente frisches Heu, das während der laufenden Versuche nicht erneuert wurde. Nach dieser etwa achttägigen Vorbereitung begann ich mit den Blutzuckerbestimmungen. Es hatte sich bei allen Tieren eine Hyperglykämie eingestellt. Den sog. Nüchternwert ermittelte ich morgens vor der Fütterung und stellte darauf den S t a u b ' schen Doppelbelastungsversuch an durch Einverleibung von 4 g Glukose pro Kilogramm Körpergewicht. Die Glukose war zuvor in Leitungswasser aufgelöst worden und wurde mittels Rekordspritze und Schlundsonde in den Magen eingegeben. Auf diese Weise war eine gleichmäßige Belastung sämtlicher Tiere gewährleistet. Dann wurde innerhalb der nächsten zwei Stunden alle halbe Stunde der Blutzuckerwert bestimmt und die zweite Glukosebelastung vorgenommen. Nach Ablauf von je einer Stunde erfolgten noch zwei weitere Blutzuckerbestimmungen. Das Blut wurde jeweils aus der Ohrvene entnommen und stets eine Doppelbestimmung des Blutzuckers gemacht, aus deren Ergebnis ich den Mittelwert errechnete. Nach der ersten Blutzuckerbestimmung begann die Trinkkur mit kohlensäurefreiem Biskirchener Karlssprudel, der in den gleichen Dosen, wie bei den Bakterizidieversuchen insgesamt acht Tage lang 12 Kaninchen verabreicht wurde. Die vier restlichen Tiere erhielten zur Kontrolle dieselben Mengen Leitungswasser. Darauf erfolgte eine zweite Blutzuckerbestimmung.

Bewertung der Ergebnisse.

Zehn der 12 Karlsprudeltiere weisen eine bis zu 20mg-prozentige Senkung der Nüchternwerte auf. Bei allen 12 Tieren liegen die Maximalwerte und mit Ausnahme von drei Tieren auch die Vierstundenwerte niedriger als vor der

Trinkkur. Stellt man außerdem noch einen Vergleich mit den vier Kontrollkaninchen an, so fällt der Rückgang der Blutzuckerwerte der Karlssprudeltiere umso deutlicher ins Auge. Während deren Blutzuckerwerte fast immer unterhalb der vor Beginn der Kur erhaltenen liegen, steigen die der Kontrolltiere gleich sehr hoch an und bleiben während des ganzen Verlaufs der Kurve bedeutend über den Anfangswerten. Auch im Vergleich der Höchst- und Vierstundenwerte der beiden Kurven ergeben sich große Unterschiede zwischen den Kontroll- und den Versuchstieren. Die Werte der Kontrolltiere liegen durchweg viel höher, als die der Karlssprudeltiere und lassen ohne weiteres den Schluß zu, daß Leitungswasser an sich nicht blutzuckerherabsetzend wirkt.

Worauf die blutzuckersenkende Wirkung gewisser Mineralwässer beruht, ist noch ungeklärt. Möglicherweise spielen dabei in dem Mineralwasser enthaltene Stoffe eine Rolle, die innersekretorische Drüsen beeinflussen können, z. B. dürfte das Jod des Biskirchener Karlssprudels nicht ohne Bedeutung für die Schilddrüsentätigkeit sein. Durch welche Mineralien der innersekretorische Teil der Bauchspeicheldrüse beeinflußt bezw. die Insulinausschüttung gesteigert wird, ist noch unbekannt. Daß aber auch beim Menschen sich durch Mineralwässer Heilerfolge erzielen lassen, beweisen ärztlich überwachte Trinkkuren bei Diabetikern.

Vergleicht man die von mir erzielten Ergebnisse mit denen Grieses, so zeigt sich, daß die Austreibung der Kohlensäure mittels vorherigen Erhitzens des Karlsprudels dessen blutzuckersenkende Wirkung verdoppelt bis verdreifacht. Die Mittelwerte der Differenzen zwischen den Gipfeln der Blutzuckerkurven vor und nach der Einverleibung von Karlssprudel bezw. Leitungswasser verhalten sich beim natürlichen und erhitzten Karlssprudel wie 13:31. Meine Ergebnisse im Vergleich mit denen von Griese bestätigen voll und ganz die von Buhlan und Erdmann gemachten Erfahrungen.

Kohlensäurefrei gemachter Karlssprudel senkt im Tierversuch den Blutzucker bei alimentärer Hyperglykämie weit stärker als der natürliche kohlensäurehaltige Heilbrunnen.

Gewichte

der Tiere vor und nach Gaben von CO_2-freiem Biskirchener Karlssprudel und Leitungswasser.

Karlssprudeltiere.

Tier Nr.	vor	nach	
171	2150 g	**2160 g**	+ 10 g
172	2035 g	**1440 g**	— 595 g
173	1670 g	**2050 g**	+ 380 g
174	3120 g	**3230 g**	+ 110 g
175	3060 g	**3150 g**	+ 90 g
176	2880 g	**1435 g**	— 1445 g
177	2690 g	**2730 g**	+ 40 g
178	3105 g	**2660 g**	— 445 g
179	2915 g	**3010 g**	+ 95 g
180	2855 g	**2820 g**	— 35 g
181	2490 g	**2600 g**	+ 110 g
182	1885 g	**2350 g**	+ 465 g

Leitungswassertiere.

Tier Nr.	vor	nach	
183	2790 g	**2780 g**	— 10 g
184	2930 g	**2190 g**	— 740 g
185	2540 g	**2670 g**	+ 130 g
186	2010 g	**1590 g**	— 420 g

Die Tabelle ergibt, daß im Gegensatz zu den Leitungswasser-Kontrolltieren die Gewichtszunahme bei der überwiegenden Mehrzahl der Kaninchen, die CO_2-freien Karlssprudel erhalten hatten, nicht durch die Kur gehemmt wurde.

Tabelle der Nüchtern- und Vierstundenwerte

vor und nach Gaben von CO_2-freiem Biskirchener Karlssprudel und von gewöhnlichem Leitungswasser, in mg %.

Karlssprudeltiere.

Tier Nr.	Nüchternwerte vor	nach	Vierstundenwerte vor	nach
171	124	**109**	130	**135**
172	129	**115**	131	**111**
173	130	**126**	119	**112**
174	124	**129**	134	**126**
175	120	**102**	120	**108**
176	127	**114**	120	**116**
177	139	**121**	101	**115**
178	129	**106**	113	**112**
179	141	**139**	141	**129**
180	100	**112**	111	**118**
181	141	**139**	132	**123**
182	117	**107**	122	**114**

Leitungswassertiere.

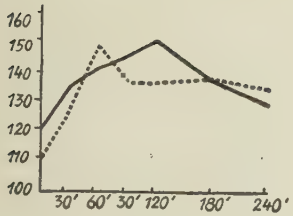
Tier Nr.	Nüchternwerte vor	nach	Vierstundenwerte vor	nach
183	144	**139**	126	**146**
184	135	**136**	129	**137**
185	132	**137**	143	**157**
186	127	**159**	124	**143**

Tabelle der Maximalwerte

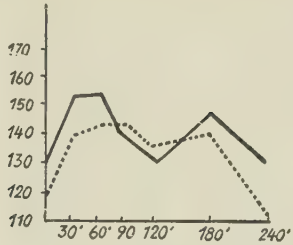
vor und nach Gaben von CO_2-freiem Biskirchener Karlssprudel und von Leitungswasser, in mg %.

Karlssprudeltiere.			**Leitungswassertiere.**		
Tier Nr.	vor	nach	Tier Nr.	vor	nach
171	152	**149**	183	196	**197**
172	154	**144**	184	194	**204**
173	146	**145**	185	181	**197**
174	193	**148**	186	179	**199**
175	167	**135**			
176	174	**151**			
177	187	**154**			
178	166	**137**			
179	213	**172**			
180	162	**159**			
181	170	**165**			
182	146	**131**			

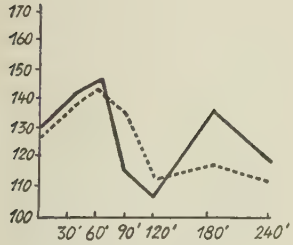
Karlssprudeltiere.



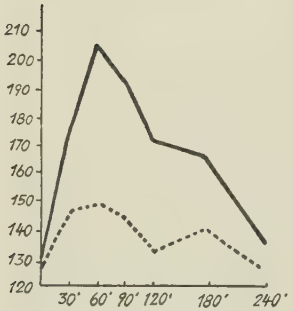
Nr. 171



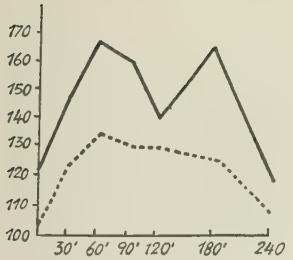
Nr. 172



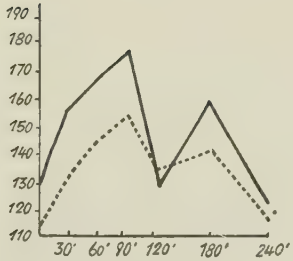
Nr. 173



Nr. 174



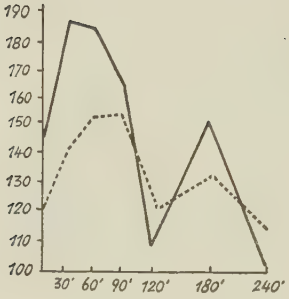
Nr. 175



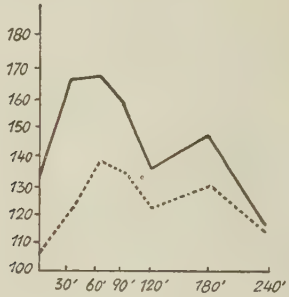
Nr. 176

——— Kurve = vor der Trinkkur.
..... Kurve = nach

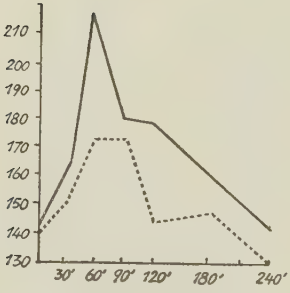
Karlssprudeltiere.



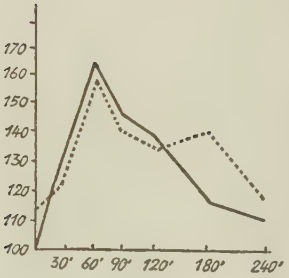
Nr. 177



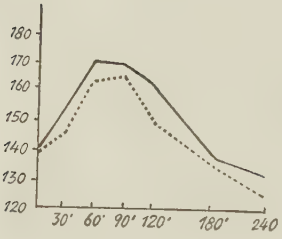
Nr. 178



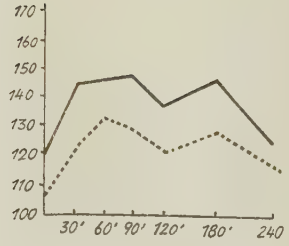
Nr. 179



Nr. 180



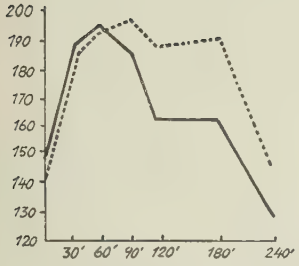
Nr. 181



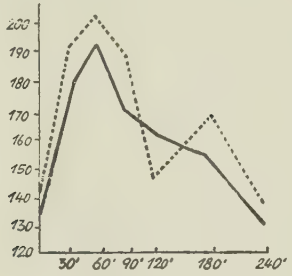
Nr. 182

——— Kurve = vor
..... Kurve = nach der Trinkkur.

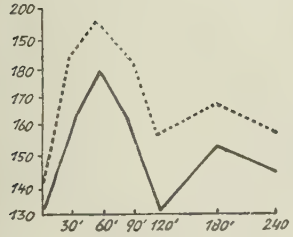
Leitungswassertiere.



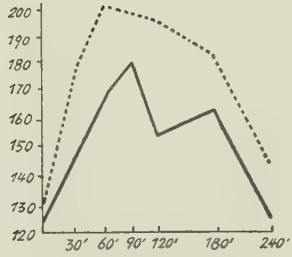
Nr. 183



Nr. 184



Nr. 185



Nr. 186

——— Kurve = vor
..... Kurve = nach der Trinkkur.

Zusammenfassung.

1. Nach 19tägigen Gaben von CO_2-freiem Biskirchener Karlssprudel erhöhte sich die Blutbakterizidie wahrnehmbar.

Die Leitungswasser-Kontrolltiere wiesen dagegen einen beträchtlichen Rückgang der Bakterizidie auf.

2. Nach achttägiger Einverleibung von CO_2-freiem Karlssprudel ließ sich eine Senkung der alimentären Hyperglykämie feststellen.

Die Kontrolltiere erfuhren dagegen nach achttägiger Zufuhr von Leitungswasser eine Steigerung der hyperglykämischen Kurve.

Schriftennachweis.

1. Holsen . . . . Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß der Verabreichung von Vitaminpräparaten auf die bakerizide Kraft des Blutes. Zeitschrift für Vitaminforschung, Januar 1932, Band 1, Heft 1

2. Lay . . . . . Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß einer Trinkkur mit Radeiner Mineralwasser auf die natürlichen Abwehrkräfte und den Blutchemismus, Heft 2 der Arbeiten aus der Staatlichen Forschungsabteilung für Kurortwissenschaft und medizinische Klimatologie beim Hygienischen Institut der Universität Marburg 1935.

3. Buhlan . . . Tierexperimentelle Untersuchungen über die blutzuckersenkende Wirkung des Hersfelder Lullusbrunnens, Heft 3 der Arbeiten aus der Staatlichen Forschungsabteilung für Kurortwissenschaft und medizinische Klimatologie beim Hygienischen Institut der Universität Marburg 1935.

4. Stern . . . . Tierexperimentelle Untersuchungen über einige Wirkungen des Hersfelder Lullus- und Linggbrunnens, Heft 6 der Arbeiten aus der Staatlichen Forschungsabteilung für Kurortwissenschaft und medizinische Klimatologie beim Hygienischen Institut der Universität Marburg 1936.

5. Griese . . . . Tierexperimentelle Untersuchungen über die Beeinflußung der bakteriziden Kraft und des Zuckerspiegels im Blut durch Zufuhr von Biskirchener Karlsprudel, Heft 7 der Arbeiten aus der Staatlichen Forschungsabteilung für Kurortwissenschaft und medizinische Klimatologie beim Hygienischen Institut der Universität Marburg 1937.

6. Habel . . . . Tierexperimentelle Untersuchungen über den Einfluß einer Trinkkur mit frischem und abgelagerten Heilbrunnen „Staatlich Fachingen“ auf die natürlichen Abwehrkräfte des Blutes, Heft 9 der Arbeiten aus der Staatlichen Forschungsabteilung für Kurortwissenschaft und medizinische Klimatologie beim Hygienischen Institut der Universität Marburg 1937.

7. Pfannenstiel Neuere Ergebnisse biologischer Heilquellenwirkungen. „Der Balneologe“ 4. Jahrgang 1937, Heft 7.

Lebenslauf.

Ich bin am 11. Januar 1913 als Sohn des Lehrers Karl Weider und seiner Ehefrau Katharina geb. Reese in Grebendorf bei Eschwege geboren. Nach Besuch der Volksschule zu Grebendorf und darauf des Reformrealgymnasiums zu Eschwege bestand ich zu Ostern 1933 die Reifeprüfung. Im Sommersemester 1933 begann ich in Marburg-Lahn das Studium der Zahnheilkunde. Dort legte ich im Wintersemester 1934/35 die zahnärztliche Vorprüfung ab und bestand am 3. Dezember 1936 das zahnärztliche Staatsexamen. In meinem achten Semester, dem Wintersemester 1936/37, führte ich die Versuche zu meiner Doktorarbeit am Hygienischen Institut der Universität Marburg durch. Vom 8. April 1937 bis zum 10. Juni 1937 war ich als Assistent in Dillenburg und vom 15. Juni 1937 bis heute als Assistent in Ludwigsburg tätig.

Meine akademischen Lehrer waren:

in Marburg: Baumann, Baur, Dabelow, Elbrecht, Fliege, Göppert, Grüneisen, Kestermann, Kunzendorf, Meerwein, Pfannenstiel, von Reckow, Rix, Ruete, Seidel.